



TITLE:

膀胱腫瘍の再発防止に関する研究 - UFT内服による再発防止効果 -

AUTHOR(S):

内藤, 克輔; 久住, 治男; 酒井, 晃; 中村, 武夫; 神田, 静人; 美川, 郁夫; 江尻, 進; ... 宮崎, 公臣; 小坂, 哲志; 橋本, 和夫

CITATION:

内藤, 克輔 ...[et al]. 膀胱腫瘍の再発防止に関する研究 - UFT内服による再発防止効果 -. 泌尿器科紀要 1990, 36(4): 487-494

ISSUE DATE:

1990-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116871>

RIGHT:

膀胱腫瘍の再発防止に関する研究

—UFT 内服による再発防止効果—

金沢大学医学部泌尿器科学教室(主任：久住治男教授)

内藤 克輔, 久住 治男

富山赤十字病院泌尿器科

酒 井 晃

富山県立中央病院泌尿器科

中 村 武 夫

富山市民病院泌尿器科

神 田 静 人

厚生連高岡病院泌尿器科

美 川 郁 夫

高岡市民病院泌尿器科

江 尻 進

石川県立中央病院泌尿器科

宮 城 徹三郎

国立金沢病院泌尿器科

勝 見 哲 郎

公立石川中央病院泌尿器科

北 川 清 隆

公立加賀中央病院泌尿器科

奥 村 良 二

公立能登総合病院泌尿器科

川 口 光 平

鳴和総合病院泌尿器科

折 戸 松 男

市立小松総合病院泌尿器科

亀 田 健 一

輪島病院泌尿器科

庄 田 良 中

福井県立病院泌尿器科

島 田 宏一郎

福井済生会病院泌尿器科

中 島 慎 一

福井赤十字病院泌尿器科

南 後 千 秋

藤田記念病院泌尿器科

宮 崎 公 臣

舞鶴共済病院泌尿器科

小 坂 哲 志

金沢大学医学部衛生学教室(主任：橋本和夫教授)

橋 本 和 夫

PROPHYLACTIC EFFECT OF UFT ON THE RECURRENCE OF BLADDER CANCER

Katsusuke Naito and Haruo Hisazumi

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Kanazawa University*

Akira Saka

*From the Department of Urology,
Toyama Red-Cross Hospital*

Takeo Nakamura

*From the Department of Urology,
Toyama Prefectural Central Hospital*

Shizuto Kanda

*From the Department of Urology,
Toyama Municipal Hospital*

Ikuo Mikawa

*From the Department of Urology,
Takaoka Hospital of Toyama Prefectural
Welfare Federation of Agricultural Cooperatives*

Susumu Ejiri

*From the Department of Urology,
Takaoka Municipal Hospital*

Tetsusaburou Miyagi

*From the Department of Urology,
Ishikawa Prefectural Central Hospital*

Tetsurou Katsumi

*From the Department of Urology,
Kanazawa National Hospital*

Kiyotaka Kitagawa

*From the Department of Urology,
Ishikawa Central Hospital*

Ryouji Okumura

*From the Department of Urology,
Kaga Central Hospital*

Kouhei Kawaguchi

*From the Department of Urology,
Noto General Hospital*

Matsuo Orito

*From the Department of Urology,
Naruwa General Hospital*

Kenichi Kameda

*From the Department of Urology,
Komatsu Municipal Hospital*

Ryouchyu Shoda

*From the Department of Urology,
Wajima General Hospital*

Kouchirou Shimada

*From the Department of Urology,
Fukui Prefectural Hospital*

Shinichi Nakajima

*From the Department of Urology,
Fukui Saiseikai Hospital*

Chiaki Nango

*From the Department of Urology,
Fukui Red-Cross Hospital*

Kimiomi Miyazaki

*From the Department of Urology,
Fujita Memorial Hospital*

Satoshi Kosaka

*From the Department of Urology,
Maizuru Kyousai Hospital*

Kazuo Hashimoto

*From the Department of Hygiene,
School of Medicine, Kanazawa University*

To evaluate the effect of UFT, a mixture of futraful and uracil in a ratio of 1:4, in preventing postoperative recurrence of bladder cancer, we performed a randomized controlled study with a non-medication group as control. UFT was given orally 400 mg a day for 6 months. Of 111 patients, 56 were given UFT and 55 were followed up without any medication. The non-recurrence rate in the group treated with UFT was 62.8% after 1 year and 36.3% after 2 years of follow up, and that of the control group was 45.7% and 39.5%, respectively. The rate of non-recurrence in the UFT group was significantly higher ($p < 0.05$) than that of the control group during the period of follow up for 2 years. The incidence of side effects was 6.8% in UFT patients. These results indicate the clinical usefulness of prophylactic administration of UFT for bladder cancer patients.

(Acta Urol. Jpn. 36: 487-494, 1990)

Key words: Bladder cancer, Chemoprophylaxis, UFT, Randomized study

緒 言

表在性膀胱癌に対する治療法として経尿道的腫瘍切除術 (TUR) は確立された治療法として一般に認められている。しかし, TUR 後の再発は40~70%と高頻度に認められ¹⁾, 大きな問題点の1つである。この高頻度の再発の原因として, TUR 時の癌細胞の正常粘膜への播種²⁾や肉眼的正常粘膜における dysplasia や上皮内癌 (CIS) の存在^{3,4)}が注目されている。このような膀胱癌の特性に基づき, また膀胱の貯留臓器としての解剖学的特性を利用して, 膀胱癌治療法あるいは再発防止法として各種抗癌剤の膀胱腔内注入療法が広く検討されている⁵⁻⁸⁾。

一方, 内服薬による検討としては, β -glucuronidase 活性抑制剤である 2, 5-di-O-acetyl, D-glucaro (1-4) (6-3) dilactone (SLA) や 5-fluorouracil (5-FU) のマスク型誘導体である N_1 -(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) さらには 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) において再発防止効果が認められたとの報告が散見されるのみである⁹⁻¹¹⁾。

FT-207 と uracil とのモル濃度比が1:4の配合剤である UFT は FT-207 の抗腫瘍効果が uracil の同時併用により著しく高まることが報告されている¹²⁾。その理由として生体内で FT-207 より転換された 5-FU の不活性化を uracil により阻害し, 腫瘍組織内の 5-FU 濃度を高く維持するといわれている。臨床的にも腫瘍組織内 5-FU の高濃度, 長時間維持が確認され¹³⁾, すでに消化器癌および乳癌などに対して従来のフッ化ピリミジン系薬剤に比し, 優れた抗腫瘍効果が報告されている¹⁴⁾。しかし, 泌尿器系の悪性腫瘍に関する本剤の臨床効果の評価は散見されるが^{15,16)}, まだ十分に評価はなされていない。特に, prospective randomized study による膀胱癌再発防止効果の検討はなされていない。今回, われわれは19施設の共同研究により UFT の膀胱癌再発防止効果を prospective randomized study により検討したので報告する。

対象および方法

1 対象症例

1984年5月より1986年9月までの間に共同研究19施

設において T3a までの膀胱癌患者であり, TUR または膀胱部分切除術などの膀胱保存手術が施行され, 病理組織学的に膀胱移行上皮癌と診断, 手術時に tumor-free と判定された初発症例を対象とした. 今回の研究に登録された症例は, TUR や膀胱部分切除術などの膀胱保存的手術のみの対照群59例および術後 UFT 投与が施行された治療群60例の合計119例であった. 男性92例, 女性27例であり, 年齢分布は30歳より84歳で, 平均65.4±11.8歳であった.

対象からの除外条件は重篤な合併症のあるもの, すなわち末梢白血球数3,000/mm³未満, 血小板数100,000/mm³未満, 血清総蛋白 6.0 g/dl 未満, 血清 GOT 100 IU/l 以上, 血清 GPT 100 IU/l 以上の症例とした. さらに重複癌を有するもの, 膀胱保存的手術後に抗癌化学療法, 免疫療法, 放射線療法を受けた症例も除外例とした. さらに術前にいかなる方法による抗癌化学療法が施行された症例も除外した. また本研究中に追跡不能となった症例や投薬不備および記載不備例は脱落例として治療効果の解析より除外した.

2 投与方法

UFT 投与方法は膀胱保存手術 4 週後に腫瘍の残存, 再発のないことを膀胱鏡的ならびに尿細胞診にて確認し, UFT 1 日量 400 mg を朝, 夕 2 回分割投与を開始した. 対照群としては手術療法のみとし, 各群が各施設の手術施行順に無作為に配分されるように封筒法を用いて症例の割り付けを行った (Table 1). 投与期間は 6 カ月間とした. 症例の追跡は原則として内服終了後 6 カ月間以上とし, 3 カ月毎に膀胱鏡検査および尿細胞診を施行し再発の有無を観察した. また UFT 内服期間には, 1 カ月毎に血液生化学的検査を行い, 副作用の有無についても検討した.

Table 1. UFT 投与スケジュール

A 法	TUR (又は, 膀胱部分切除術)
	↓
B 法	TUR (又は, 膀胱部分切除術)
	↓
	← UFT 400mg/day 目標 6 ヶ月

3 効果判定

尿細胞診陽性または膀胱鏡にて腫瘍が認められた場合に再発ありと判定した. 本療法の成績は Kaplan-Meier 法により累積非再発率を算出し, generalized Wilcoxon test を用いて推計学的処理を行った. 対照群および治療群の背景因子の差の検討には χ^2 test を用いた.

成 績

1 症例内訳

全開封症例は対照群59例および治療群60例の合計119例であった. 対照群59例中良性腫瘍, 再発症例がそれぞれ1例ずつ認められ除外例とした. また術後6カ月以内に他病死1例および追跡不能1例が認められ脱落例とした. 一方, 治療群60例中1例には UFT 内服中に肺結核の合併が確認され本治療を中止し, 抗結核療法が施行されたため除外例とし, UFT 内服期間中に他病死した2例および UFT 投与方法不備1例を脱落例とした (Table 2). 対照群55例, 治療群56例. 合計111例を解析症例として非再発率の解析を行った (Table 3). すなわち, 除外, 脱落例は対照群にて59例中4例 (6.8%), 治療群にて60例中4例 (6.7%) であり, 全体として119例中8例, 6.7%であった.

Table 2. 除外・脱落例

A 法	B 法
良性腫瘍 1 例	
既再発例 1 例	
他病死 1 例	
追跡不能 1 例	
	結核により他治療に変更 1 例
	他病死 2 例
	投与方法不備 1 例
合計 4 例	4 例

Table 3. 対象症例

	A 法 (平均年齢 ± SD)	B 法 (平均年齢 ± SD)
男 性	41 (62.1 ± 13.8)	45 (68.1 ± 8.7)
女 性	14 (67.9 ± 10.3)	11 (61.4 ± 14.3)

2 患者背景因子

対照群および治療群の患者背景因子すなわち性別, 年齢, 腫瘍因子 (増殖様式, 数, 大きさ, 異型度, pT 分類) および術式について両群間の構成の片寄りの有無を検討した. pT 分類において UFT 投与群に Ta 症例が少なく, T2 症例が多かったが, その他のすべての因子においては有意差は認められなかった (Table 4).

3 UFT 投与状況

解析対象治療群全例において UFT 400 mg/day の

Table 4. 背景因子

		A 法	B 法	計	P value
性別	♂	41	45	86	0.613
	♀	14	11	25	NS
年齢	～49	9	3	12	0.117
	50～69	25	24	49	NS
	70～	21	29	50	
増殖様式	乳頭状・有蓋	39	39	78	0.987
	非乳頭状・有蓋	1	1	2	
	乳頭状・広基性	12	12	24	
	非乳頭状・広基性	3	4	7	
数	単発	32	32	64	0.911
	多発・5未満	16	18	34	NS
	多発・5以上	7	6	13	
大きさ	1 cm 以下	32	22	54	0.122
	1 ～ 3 cm	17	27	44	NS
	3 cm 以上	6	7	13	
術式	TUC	4	3	7	0.827
	TUR	42	38	80	
	TVC	1	1	2	
	SVR	3	6	9	
	S R	4	7	11	
	その他	1	1	2	
異型度	G ₁	33	21	54	0.067
	G ₂	15	25	40	
	G ₃	6	10	16	
	G _x	1	0	1	
pT分類	Tis	0	1	1	0.041
	Ta	34	22	56	
	T ₁	14	17	31	
	T ₂	1	10	11	
	T ₃	3	2	5	
	T _x	3	4	7	

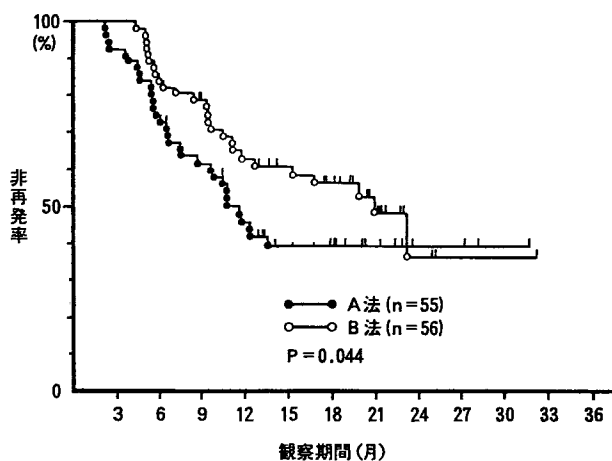


Fig. 1. 全症例における非再発率 (Kaplan-Meier 法)

投与が6ヵ月間施行された。

4 術後非再発率

術後6ヵ月, 12ヵ月および24ヵ月における非再発率は対照群が73.7%, 45.7%および39.4%, 治療群では83.9%, 62.8%および36.3%であった (Fig. 1). 両群間の全区間を通じての非再発率を generalized

Wilcoxon test により検定すると, 治療群の非再発率が有意に高かった ($p < 0.05$). また単発性と多発性腫瘍 (Fig. 2), 有茎性と広基性腫瘍 (Fig. 3) における対照群と治療群の非再発率を検討したが有意差は認められなかった。

5 副作用

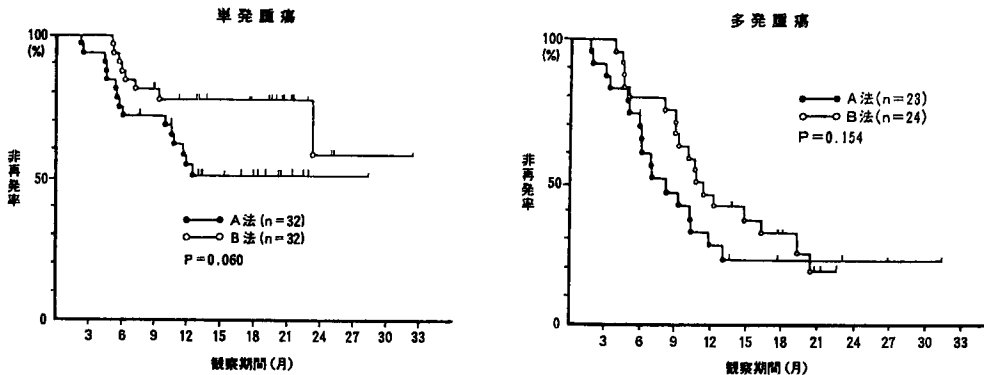


Fig. 2. 腫瘍数と非再発率 (Kaplan-Meier 法)

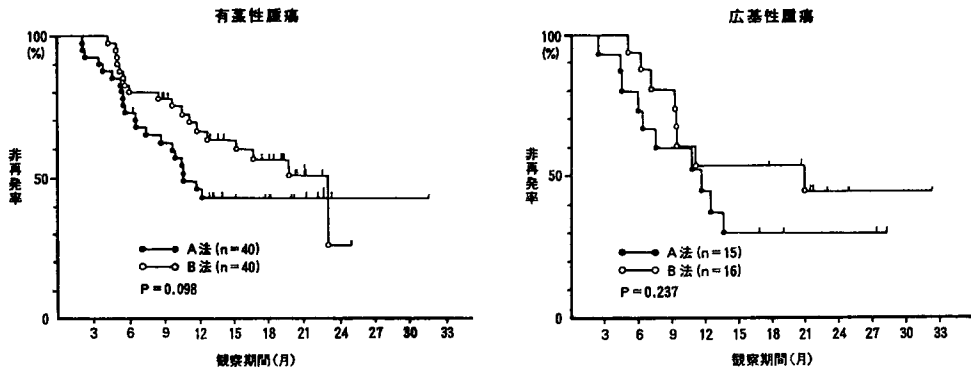


Fig. 3. 腫瘍増殖様式と非再発率 (Kaplan-Meier 法)

UFT 投与を受けた59例中5例(8.5%)に薬剤によると思われる副作用が認められたが, 副作用のために薬剤投与中止にいたった症例は認められなかった。自覚症状として, 食欲不振2例, 胃部不快感が1例に認められたが, いずれも軽度であった (Table 5)。頻尿, 排尿痛などの尿路刺激症状やアルコールとの disulfiram 様の相互作用は認められなかった。血液生化学的異常は末梢白血球数の減少1例, 血清 GOT および GPT の上昇が1例に認められたが, いずれも UFT 内服終了後約1カ月にて正常値内に復した (Table 5)。

Table 5. 副作用

a 血液生化学的異常			
白血球数の減少 (3000 以下)	1例	1.7%	
GOTおよびGPT値の上昇 (100 IU以上)	1例	1.7%	
b 自覚症状			
食欲不振	2例	3.3%	
胃部不快感	1例	1.7%	

考 察

CIS を除く表在性膀胱癌 (固有粘膜層までの浸潤, T1) は経尿道的手術 (TUR) により, また単発性腫瘍で筋層にまで浸潤している場合には膀胱部分切除術または膀胱全摘除術ならびに尿路変更術が適応とされる¹⁷⁾。TUR や膀胱部分切除術後の膀胱内腫瘍再発に関しては肉眼的正常粘膜における CIS や dysplasia の存在^{3,4)}, また術中操作による癌細胞の粘膜への播種²⁾などが考えられている。しかし, 再発率を検討する場合には術中の腫瘍の見落としによる再発 (いわゆる仮性再発) も問題となる。今回われわれの prospective randomized study では膀胱保存的手術後の炎症性変化が消退する約1カ月後に膀胱鏡的に, ならびに尿細胞診にて明らかな癌組織の残存が認められない症例における UFT の膀胱癌再発防止効果を検討した。得られた結果の信頼性を高める目的にて, 同一期間中における多施設での共同研究とした。5-FU は経静脈内投与や経口投与により消化器癌や乳癌に対して優れた抗腫瘍効果を有する薬剤として, 単独投与,

併用投与のいずれにおいても現在の抗癌化学療法にとって不可欠な薬剤の1つである。泌尿器科領域においては Fossa ら¹⁸⁾の報告にみられるごとく、5-FU の単独静脈内投与により膀胱癌に対しても有効であったとの報告が散見されるのみである。また 5-FU の経口投与によっても膀胱癌に対しても有効であり、膀胱癌組織における 5-FU 濃度は膀胱正常粘膜や膀胱周囲脂肪組織に比べ明らかに高い分布を示したとの報告もみられる¹⁹⁾。UFT は前述したごとく、田口ら¹³⁾が報告しているように経口投与により癌組織内の 5-FU 濃度が正常組織に比して有意に高いことが報告されている。また膀胱癌においても UFT 経口投与により 14例中 5例 (35.1%) に CR が得られ、膀胱癌組織内の 5-FU 濃度は血中の約 6 倍、正常膀胱粘膜の約 4 倍、脂肪組織の約 6 倍との報告がみられ、膀胱癌に対する抗腫瘍効果が十分に期待され、また再発予防にも有効との示唆もなされている²⁰⁾。一方、われわれも膀胱癌組織を用いた基礎的研究を基に、thio-TEPA と urokinase の併用注入療法、carboquone と urokinase の併用注入療法を施行し有効な再発防止効果を報告してきた^{21,22)}。しかし、注入療法はカテーテル操作を必要とし、尿路感染の機会が増大することと、患者に苦痛を与えるなどの問題を有し、さらに膀胱粘膜に慢性的刺激を加えることにより発癌性の高まる危険性が動物実験により指摘されている²³⁾。以上のような理由にてわれわれは UFT 経口投与法を選択した。

抗癌剤注入療法による膀胱癌再発防止法としては、通常膀胱保存手術後約 6~7 日より 1 週に 1 回の注入に引き続き 1 カ月 1 回の注入が 1 年間施行される。1 年間の 1 カ月 1 回の注入に通院するのは患者にとっては苦痛であり、またコストも高くなる。そこで、われわれは UFT の膀胱癌に対する再発防止効果を検討する目的にて 6 カ月の経口投与を施行し、再発の有無を観察した。膀胱癌の術後再発予防法として現在広く行われている方法は、抗癌剤の膀胱腔内注入療法である。thio-TEPA は Wescott²⁴⁾により最初に取り上げられた抗癌剤である。本邦でも富山²⁵⁾や、われわれ²¹⁾によって thio-TEPA の間歇的膀胱腔内注入療法は無処置群に比して膀胱内再発が有意に低いことが認められている。mitomycin C (MMC) の膀胱腔内注入による再発予防効果は九州泌尿器科共同研究会²⁶⁾によれば、1 年後の再発率は 29% であり、対照群に比し有意に低いとされている。adriamycin による膀胱癌再発予防効果は日本泌尿器科悪性腫瘍研究グループにより多くの症例を集めており、その有効性が報告されている²⁷⁾。しかし、前述したわれわれの注入療法後

の 10 年間の経過観察結果では、注入療法群における再発予防効果は再発の時期を遅らせるのみであり、完全な再発防止効果ではなかった²⁸⁾。

一方、内服薬による再発防止法としては、 β -glucuronidase が膀胱癌の発生に関与するのではないかと Boyland の仮説にもとづいて β -glucuronidase の inhibitor である SLA が開発された。本剤には副作用がほとんどなく、長期投与が行われている。SLA の再発予防効果は片山⁹⁾によれば 1 年再発率は 25% であり、無投与群 19% に比し高く、1 年から 1 年半までにむしろ高い再発率が認められた。しかし、2 年以降には無投与群に比して低い再発率であった。そこで角田²⁹⁾は膀胱癌再発予防に MMC の膀胱腔内注入療法と SLA 内服を併用し、良好な結果を得ている。SLA の効果が遅れて発現する傾向にあり⁹⁾、早期効果の期待される MMC との併用は優れた 1 つの選択とも思われる。

抗癌剤の内服による膀胱癌再発予防効果としては、5-FU³⁰⁾、FT-207¹⁰⁾や HCFU¹¹⁾などが挙げられているが、無処置群を対照とした prospective randomized study は前述した日本泌尿器悪性腫瘍研究グループの成績のみである²⁷⁾。われわれは膀胱癌に対する膀胱保存的手術後 1 カ月より UFT 400 mg/day を 6 カ月間投与し、非投与群に比し UFT 投与群においては有意に再発が抑制された。副作用としては、血液生化学的所見では末梢白血球減少、GOT、GPT の一時的上昇がそれぞれ 1.7% に、また消化器症状として食欲不振が 3.3% に、胃部不快感が 1.7% に認められたのみであった。UFT 内服後の 5-FU 濃度は正常粘膜に比し膀胱癌組織に高いとされ、内服薬であり膀胱刺激症状が認められず、消化器症状も少ないことより膀胱癌再発予防法として用いるには有効な薬剤の 1 つと考えられた。

結 語

1 膀胱癌の術後再発予防を目的に術後 1 カ月より、6 カ月間 400 mg/day の UFT を経口投与した。

2 UFT 投与群では非投与群に比し、2 年までの再発率が有意に低かった ($p < 0.05$)。

3 UFT 内服による副作用は末梢白血球減少、GOT ならびに GPT 上昇が 1.7% に消化器症状としては食欲不振が 3.3% 胃部不快感が 1.7% に認められた。

4 以上より UFT の 6 カ月間の投与は、副作用は軽微であり、約 2 年間は膀胱癌の再発を抑制することができると考えられた。

文 献

- 1) Soloway MS: Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 123: 461-466, 1980
- 2) Hinman F Jr: Recurrence of bladder tumors by surgical implantation. *J Urol* 75: 695-696, 1956
- 3) Schade ROK and Swinney J: Pre-cancerous changes in bladder epithelium. *Lancet* 11: 943-946, 1968
- 4) Heney NM, Prout CR Jr, Nieh PT, Heaney JA and Trebeck NE: Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J Urol* 120: 559-560, 1978
- 5) Koontz WW Jr, Prout GR Jr, Smith W, Frable WJ and Minnis JE: The use of intravesical thio-tepa in the management of non-invasive carcinoma of the bladder. *J Urol* 125: 307-312, 1981
- 6) Blist Italian Cooperative Group: Intravesical doxorubicin for the prophylaxis of superficial bladder tumors. A multicenter study. *Cancer* 54: 756-761, 1984
- 7) Flanigan RC, Ellison MF, Butler KM, Comella LG and McRoberts JW: A trial of prophylactic thiotepa or mitomycin C intravesical therapy in patients with recurrent or multiple superficial bladder cancers. *J Urol* 136: 35-37, 1986
- 8) Pavone-Macaluso M, Tripi M and Ingargiola GB: Cooperative studies of chemoprophylaxis after transurethral resection of bladder tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 11 (Suppl): S 16-21, 1983
- 9) 片山泰弘 膀胱腫瘍再発予防に関する研究 第1報 尿中 β -Glucuronidase 活性阻害剤 2, 5-di-O-acetyl, D-glucaro (1-4) (6-3) dilactone 投与による膀胱腫瘍再発抑制に関する臨床的, 実験的研究—特に長期投与例を中心として—. *日泌尿会誌* 63: 951-971, 1972
- 10) 小幡浩司, 村瀬達良, 本多靖明, 夏目 紘, 吉田和彦, 浅井 順, 棚 芳郎, 大島伸一, 小野佳成, 浅野晴好: 膀胱腫瘍の再発防止に関する研究—フトラフル内服による再発防止効果—. *泌尿紀要* 27: 451-457, 1981
- 11) 三崎俊光, 久住治男, 酒井 晃, 中村武夫, 神田静人, 美川郁夫, 宮城徹三郎, 勝見哲郎, 折戸松男, 川口光平, 亀田健一, 北川清隆, 奥村良二, 南後千秋, 宮崎公臣, 島田宏一郎, 竹前克朗, 橋本和夫: 表在性膀胱腫瘍に対する 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) および 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Tegafur) 剤内服による再発防止効果の比較検討. *泌尿紀要* 31: 1233-1241, 1985
- 12) 藤井節郎, 北野静雄, 池中一裕, 白坂哲彦: FT-207 および 5-FU 誘導体と Uracil との同時併用療法に関する研究, 癌と化療 6: 377-384, 1979
- 13) 田口 鐵男, 中野 陽典, 藤井 節郎, 白坂 哲彦: Uracil と FT-207 の同時経口投与による癌組織内 5-FU レベルの特異的上昇について(その2), 癌と化療 5: 1167-1172, 1978
- 14) 渡辺 裕, 山本 繁, 内藤敏徳: 共同研究による UFT の臨床成績. 癌と化療 7: 1588-1596, 1980
- 15) 志田圭三, 山中英寿, 伊藤善一, 島崎 淳, 井坂茂夫, 横川正之, 福井 巖, 川井 博, 秋元成太, 吉田和弘, 町田豊平, 増田富士男: 泌尿器悪性腫瘍に対する UFT の phase II study. 癌と化療 11: 1307-1314, 1984
- 16) 内藤克輔, 久住治男, 三崎俊光, 島田宏一郎, 宮崎公臣, 小坂哲志, 宮城徹三郎: 前立腺癌に対する UFT の Phase II study. 癌と化療 12: 1440-1444, 1985
- 17) Soloway MS: The management of superficial bladder cancer. *Cancer* 45: 1856-1865, 1980
- 18) Fossa SD and Gudmundsen TE: Single-drug chemotherapy with 5-FU and adriamycin in metastatic bladder carcinoma. *Br J Urol* 53: 320-323, 1981
- 19) 大森弘之, 松村陽右, 吉本 純, 小浜常昭, 原雅弘, 城仙泰一郎, 石戸則考, 那須保友, 棚橋豊子, 朝日俊彦, 池 紀征, 赤澤信幸, 津島知靖, 田中啓幹, 古川洋二 膀胱腫瘍に対する 5-FU 錠の Phase II study. 癌と化療 15: 3115-3120, 1983
- 20) 朝日俊彦, 松村陽右, 尾崎雄治郎, 吉本 純, 金重哲三, 公文裕己, 津島知靖, 大森弘之: 膀胱腫瘍に対する UFT の臨床効果. 癌と化療 9: 503-507, 1982
- 21) Hisazumi H, Uchibayashi T, Naito K, Misaki T and Miyazaki K: The prophylactic use of thio-tepa and urokinase in transitional cell carcinoma of the bladder: a preliminary report. *J Urol* 114: 394-398, 1975
- 22) 三崎俊光, 久住治男, 打林忠雄, 田谷 正, 黒田恭一: 膀胱癌再発防止法としての Carboquone と Urokinase の併用膀胱内注入療法, 泌尿紀要 26: 683-689, 1980
- 23) Akaza H, Murphy WM and Soloway MS: Bladder cancer induced by noncarcinogenic substances. *J Urol* 131: 152-155, 1984
- 24) Wescott JW: The prophylactic use of thio-tepa in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 96: 913-918, 1966
- 25) 富山哲郎: 膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究. *日泌尿会誌* 63: 497-518, 1972
- 26) 九州泌尿器科共同研究会: マイトマイシンC膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. *西日泌尿* 36: 535-539, 1974
- 27) Akaza H, Isaka S, Koiso K, Kotake T,

- Machida T, Maru A, Matusmura Y, Nijima T, Obata K, Ohe H, Ohi Y, Shimazaki J, Tashiro K, Ueda T, Uyama T and The Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin: Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 20 (Suppl): S91-S96, 1987
- 28) 久住治男, 三崎俊光: 表在性膀胱腫瘍に対する再発予防注入療法 of 長期観察, 表在性膀胱腫瘍に対する注入療法, 岡島英五郎, 古武俊彦, 吉田 修編, pp. 103-112, 蟹書房, 東京, 1985
- 29) 角田和之, 大井好忠, 岡元健一郎: 膀胱腫瘍の再発防止に関する検討—Mitomycin 膀胱内注入と Glucarolactone の併用について—. *西日泌尿* 40: 458-462, 1978
- 30) 田中敏博, 湯浅 誠, 山本 明, 川西泰夫, 沼田明, 今川章夫: 膀胱腫瘍における再発予防の検討—5-FU 経口投与を中心—. *癌の臨床* 32: 1439-1442, 1986
- (Received on August 21, 1989)
(Accepted on September 6, 1989)
(迅速掲載)